

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 12 月 2 日 (02.12.2004)

PCT

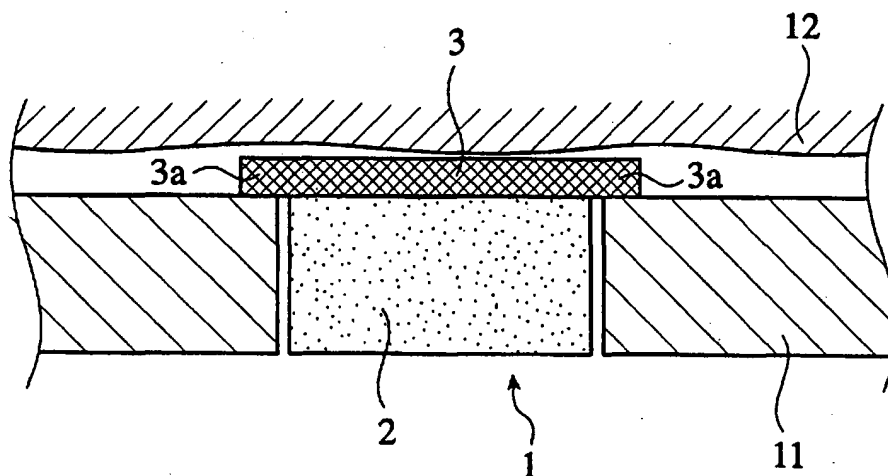
(10) 国際公開番号
WO 2004/103422 A1

- (51) 国際特許分類: A61L 27/12, 27/40, (72) 発明者; および
A61K 6/033, C01B 25/32 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河村 克己
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007169 (KAWAMURA, Katsumi) [JP/JP]; 〒1748639 東京都板
(22) 国際出願日: 2004 年 5 月 26 日 (26.05.2004) 橋区前野町 2 丁目 3 6-9 ペンタックス株式会社内
(25) 国際出願の言語: 日本語 Tokyo (JP). 中島 武彦 (NAKAJIMA, Takehiko) [JP/JP];
(26) 国際公開の言語: 日本語 〒1748639 東京都板橋区前野町 2 丁目 3 6-9 ペン
(30) 優先権データ: 特願 2003-147770 2003 年 5 月 26 日 (26.05.2003) JP タックス株式会社内 Tokyo (JP). 庄司 大助 (SHOJI,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ペンタ Daisuke) [JP/JP]; 〒1748639 東京都板橋区前野町 2 丁
ックス株式会社 (PENTAX CORPORATION) [JP/JP]; 〒1748639 東京都板橋区前野町 2 丁目 3 6-9 Tokyo 目 3 6-9 ペンタックス株式会社内 Tokyo (JP). 田中
(JP). 独立行政法人物質・材料研究機構 (NATIONAL 順三 (TANAKA, Junzo) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つく
INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現 1 丁目 2-1 Ibaraki (JP). ば市千現 1 丁目 2-1 独立行政法人物質・材料研究
機構内 Ibaraki (JP). 菊池 正紀 (KIKUCHI, Masanori) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現 1 丁目 2-1
独立行政法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP). 生
駒 俊之 (IKOMA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒3050047 茨城
県つくば市千現 1 丁目 2-1 独立行政法人物質・材
料研究機構内 Ibaraki (JP).

[続葉有]

(54) Title: POROUS COMPOSITE CONTAINING CALCIUM PHOSPHATE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: リン酸カルシウム含有複合多孔体及びその製造方法



(57) Abstract: A porous composite which comprises a porous layer comprising a calcium phosphate ceramic and, formed on part of the surface thereof, a dense layer having a smaller average pore diameter than the porous layer. The porous composite can be produced by (1) introducing a slurry containing a calcium phosphate ceramic/collagen composite and collagen into a mold having a high thermal conductivity, (2) rapidly freezing the slurry in the mold and drying it to form a porous object comprising a porous layer and a dense layer formed on the surface thereof, (3) crosslinking the collagen contained in the porous object, and (4) cutting the porous object to partly remove the dense layer and expose the porous layer so as to leave the dense layer in the area where the porous object comes into contact with a soft tissue after having been implanted in the body.

(57) 要約: リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層の表面の一部に、前記多孔質層より平均気孔径が小さい緻密層が形成されている複合多孔体。複合多孔体は、(1) リン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体とコラーゲンとを含むスラリーを高熱伝導率の成型型に入れ、(2) 前記成型型内で前記スラリーを急速に凍結し乾燥することにより、多孔質層の表面に緻密層が形成された多孔体を形成し、(3) 前記多孔体中のコラーゲンを架橋し、(4) 体内に移植した際に軟質組織と接する面における緻密層を残して残余の緻密層を切削し、もって前記多孔質層を露出させることにより製造することができる。



(74) 代理人: 高石橘馬 (TAKAISHI, Kitsuma); 〒1620825
東京都新宿区神楽坂6丁目67 神楽坂F Nビル5階
Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

リン酸カルシウム含有複合多孔体及びその製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は人工骨、細胞の足場材、歯科用インプラント材等に用いるリン酸カルシウム含有複合多孔体及びその製造方法に関する。

背景技術

- [0002] アパタイトのようなリン酸カルシウムを含む人工骨は自家骨に対して優れた親和性を有するために、自家骨に直接結合することができる。そのため、最近アパタイトからなる人工骨の有用性が認められ、整形外科、脳神経外科、形成外科、口腔外科等を中心に臨床応用されつつある。しかしアパタイトの機械的特性及び生理的性質は自家骨と全く同じ訳ではない。例えばリン酸三カルシウム、アパタイト等からなる人工骨は、自家骨より硬くて脆い。そのため移植部位に合わせた成形が困難であり、移植部位から脱落しやすいという問題がある。また自家骨は吸収及び再生からなる代謝を繰り返すのに対し、アパタイトからなる人工骨は生体内でほとんど溶解しない（吸収されない）ため、生体内に半永久的に残存するだけでなく、移植した人工骨の中に自家骨が一樣に成長しない。従って、残存した人工骨が自家骨との界面で自家骨を破壊し、骨折の原因となるおそれもある。
- [0003] 最近、アパタイト人工骨より自家骨の組成に近く、生体内で分解する人工骨についての研究が活発化し、種々の提案がなされている。例えば、ヒドロキシアパタイトにコラーゲン及び必要に応じてその他のバインダーが結合したネットワークを有する多孔体が提案されている（特許文献1及び2）。これらの多孔体は生分解性を有するので、多孔体内に自家骨が形成されるとともに、多孔体自身は体内に吸収される。そのため、これらの多孔体は脊椎固定、骨欠損の補填、骨折修復及び、顎骨欠損部への移植等に利用できる。
- [0004] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体、特に自家骨に近い性質を有するアパタイト多孔体を生体インプラント材として使用すると、宿主により拒絶される危険性が少なく、骨形成能が高いため治癒期間も短い。骨欠損部に移植された人工骨

内に骨形成に関与する細胞が誘引され、自家骨が成長するとともに、移植された人工骨は宿主により分解吸収され、成長した骨組織により置換される。

- [0005] しかし、移植された人工骨が歯肉、皮下組織、筋肉、臓器等の軟質組織と接する場合、軟質組織の細胞や繊維芽細胞等が多孔質の人工骨内に侵入し、骨組織の成長を妨げるという問題が発生することが分かった。

特許文献1: 日本国特許第3048289号公報

特許文献2: 特表平11-513590号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 従って本発明の目的は、骨形成能及び生体親和性が高いのみならず、軟質組織と接しても骨組織の成長を妨げず、もって人工骨、細胞の足場材、歯科用インプラント等に好適なリン酸カルシウム含有複合多孔体、及びその製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0007] 上記目的に鑑み鋭意研究の結果、本発明者らは、リン酸カルシウム系セラミックスを含有する複合多孔体の表面に緻密層を形成することにより、骨形成に関与しない組織や細胞が多孔体内に侵入するのが実質的に阻止され、もって骨形成が促進されることを発見し、本発明に想到した。
- [0008] すなわち、本発明の第一の複合多孔体は、リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層の表面の一部に、前記多孔質層より小さい平均気孔径を有する緻密層が設けられていることを特徴とする。
- [0009] 本発明の第二の複合多孔体は、リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層の表面の一部に、前記多孔質層より小さい気孔率を有する緻密層が設けられていることを特徴とする。
- [0010] 前記緻密層の平均気孔径は400 μm 以下であるのが好ましく、250 μm 以下であるのがより好ましい。また前記緻密層の気孔率は93%以下であるのが好ましく、90%以下であるのがより好ましい。
- [0011] 前記複合多孔体は、前記多孔質層の表面に緻密層が形成された二層構造を有す

るのが好ましい。前記複合多孔体は緻密層からなるフランジ部を有していてもよい。

[0012] 前記緻密層はリン酸カルシウム系セラミックスを含有する気孔径(及び/又は気孔率)が小さい多孔体からなるのが好ましい。前記緻密層が形成されたリン酸カルシウム系セラミックス含有多孔体は、アパタイト/コラーゲン複合体を含有する多孔体であるのが好ましく、アパタイトのC軸がコラーゲン繊維に沿うように配向しているのがより好ましい。アパタイトはヒドロキシアパタイトであるのが好ましい。前記リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体はバインダーを含有してもよい。好ましいバインダーとしては、コラーゲン又はゼラチンが挙げられる。

[0013] 前記複合多孔体が十分な機械的強度を有するとともに、体内に移植されたときに所定期間形状を保持し得るようにするため、前記多孔質層及び/又は前記緻密層は架橋されているのが好ましい。

[0014] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層と、前記多孔質層の表面の一部で体内に移植した際に軟質組織と接する位置に形成された緻密層とからなり、前記緻密層の平均気孔径が前記多孔質層の平均気孔径より小さい複合多孔体を製造する本発明の第一の方法は、(1) リン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体とコラーゲンとを含むスラリーを高熱伝導率の成形型に入れ、(2) 前記成形型内で前記スラリーを急速に凍結し乾燥することにより、多孔質層の表面に緻密層が形成された多孔体を形成し、(3) 前記多孔体中のコラーゲンを架橋し、(4) 体内に移植した際に軟質組織と接する面における緻密層を残して残余の緻密層を切削し、もって前記多孔質層を露出させることを特徴とする。

[0015] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層と、前記多孔質層の表面の一部で体内に移植した際に軟質組織と接する位置に形成された緻密層とからなり、前記緻密層の平均気孔径が前記多孔質層の平均気孔径より小さい複合多孔体を製造する本発明の第二の方法は、(1) リン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体とコラーゲンとを含むスラリーを、高熱伝導率部分と低熱伝導率部分からなるキャビティを有する成形型に入れ、(2) 前記成形型内で前記スラリーを急速に凍結し乾燥することにより、前記多孔質層の表面のうち高熱伝導率のキャビティ部分に接する面に緻密層が形成された多孔体を形成し、(3) 前記多孔体中のコラーゲンを架橋する工程

を有し、前記キャビティの高熱伝導率部分が、体内に移植した際に軟質組織と接する多孔体の面と一致していることを特徴とする。

発明の効果

- [0016] 本発明の複合多孔体は、多孔質層の表面の一部に多孔質層より小さい気孔径(及び／又は気孔率)を有する緻密層が形成されているので、体内に移植した場合に骨形成に関与しない組織や細胞が多孔質層に侵入するのが阻止され、優れた骨形成能を発揮することができる。そのため本発明の複合多孔体は、人工骨(腸骨スペーサ、腫瘍摘出部等への骨補填材等)、人工関節、腱と骨との接合材、歯科用インプラント材、生体足場材等の生体材料として好適である。

図面の簡単な説明

- [0017] [図1]本発明の一実施例による複合多孔体を骨欠損部に挿入した状態を示す断面図である。
- [図2]本発明の別の実施例による複合多孔体を示す断面図である。
- [図3]本発明のさらに別の実施例による複合多孔体を示す断面図である。
- [図4]本発明のさらに別の実施例による複合多孔体(腸骨スペーサ)を示す斜視図である。
- [図5(a)]実施例1で得られたヒドロキシアパタイト／コラーゲン架橋多孔体を示す斜視図である。
- [図5(b)]図5(a)のヒドロキシアパタイト／コラーゲン架橋多孔体から側面及び底面における緻密層を切削してなる複合多孔体を示す断面図である。

発明の実施の形態

- [0018] [1] リン酸カルシウム系セラミックス含有複合多孔体

(1) 構造

本発明の複合多孔体は、リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体により形成された多孔質層と、前記多孔質層の表面に形成された緻密層[前記多孔質層より小さい平均気孔径(及び／又は気孔率)を有する]とからなる。複合多孔体の構造は、生体内の移植部位に応じて適宜選択し得る。

- [0019] 図1は本発明の一実施例による複合多孔体を骨欠損部に挿入した状態を示す。複

合多孔体1は、多孔質層2と緻密層3からなる二層構造を有し、骨欠損部の軟質組織12の側に緻密層3が位置している。この例では、複合多孔体1の緻密層3はフランジ部3aを有し、複合多孔体1と骨11との隙間から骨形成に関与しない組織や細胞が侵入するのを阻止することができる。

[0020] 図2は、一対の緻密層3、3により多孔質層2をサンドイッチした構造の複合多孔体1の例を示す。各緻密層3にはフランジ部3aが必要に応じて設けられていればよく、フランジ部3aのない構造であってもよい。また緻密層3は骨欠損部の状態に応じて必要な面に設けられていればよい。

[0021] 図3は、円筒状の緻密層3が多孔質層2を覆った構造の複合多孔体1の例を示す。複合多孔体1の両端部で多孔質層2が露出している。この例では円筒状緻密層3にフランジ部がないが、もちろん必要に応じてフランジ部を設けても良い。

[0022] 本発明の複合多孔体は図1～図3に示す形状に限られず、患部に適した任意の形状とすることが可能である。例えば腸骨スペーサとして使用する場合、本発明の複合多孔体は、図4に示すように、ほぼ扇形の断面形状を有する多孔質層2と、多孔質層2の外面2aに付着したアーチ状断面形状を有する緻密層3とからなる構造を有するのが好ましい。多孔質層2の一対の端面(2cのみ見える)は扇形であり、内面2bは湾曲した長方形状である。緻密層3は多孔質層2の周囲に延在するフランジ部3aを有するのが好ましい。

[0023] 以上の例に示すように、本発明の複合多孔体は緻密層3が多孔質層2の表面の一部を被覆した構造を有するため、緻密層3が軟質組織側に位置するように人工骨として体内に挿入した場合に、骨形成に関与しない組織や細胞が多孔質層2内に侵入するのを阻止することができ、自家骨への骨置換を促進することができる。

[0024] 緻密層は、骨形成に関与しない組織や細胞が多孔質層へ侵入するのを阻止できる程度に緻密であればよい。緻密層の平均気孔径は好ましくは400 μm 以下、より好ましくは250 μm 以下、さらに好ましくは180 μm 以下である。また緻密層の気孔率は好ましくは93%以下であり、より好ましくは90%以下である。緻密層内で気孔径(及び/又は気孔率)は均一である必要はなく、例えば表面から内部にかけて次第に大きくなるグラデーションを有していても良い。

[0025] なお「平均気孔径」は、多孔質層及び緻密層の走査電子顕微鏡(SEM)写真に現れる気孔から画像分析法により求めたものである。また「気孔率」は、例えば多孔質層及び緻密層がヒドロキシアパタイト及びコラーゲンからなる場合、下記式(1):

$$\text{気孔率(\%)} = (\text{見かけの体積} - \text{真の体積}) \times 100 / \text{見かけの体積} \cdots (1)$$

により求めたものである。ただし真の体積＝質量／密度である。ここで、密度 ρ は下記式(2):

$$\begin{aligned} \rho &= (m_A + m_C) / (V_A + V_C) = (m_A + m_C) / (m_A / \rho_A + m_C / \rho_C) \\ &= \rho_A \times \rho_C \times (m_A + m_C) / (m_A \times \rho_C + m_C \times \rho_A) \cdots (2) \end{aligned}$$

(ρ_A , m_A 及び V_A はヒドロキシアパタイトの密度、質量及び体積を表し、 ρ_C , m_C 及び V_C はコラーゲンの密度、質量及び体積を表す。)により表される。

[0026] 同じ組成を有する緻密層及び多孔質層が一体的に形成されている場合、後述するように緻密層は冷却速度に応じて形成されるので、緻密層内で気孔は表面に近いほど小さくなっており、かつ緻密層と多孔質層との間に明確な境界はない。従って本明細書では、緻密層の平均気孔径として、緻密層表面における気孔径の測定値の平均を用いる。緻密層表面における平均気孔径の大小は緻密層内部の平均気孔径の大小と相関しているため、緻密層表面における平均気孔径が十分に小さければ、緻密層内部でも多孔質層より平均気孔径が小さいとすることができる。

[0027] 緻密層の厚さは、体内で軟質組織や細胞の多孔質層への侵入を所望の期間阻止できれば特に制限されないが、通常0.1～5mm程度である。複合多孔体の成形時において緻密層の冷却条件を調整することにより、緻密層の気孔径及び厚さを所望のレベルに制御することができる。

[0028] 上記の通り緻密層により骨形成に関与しない組織や細胞の侵入が阻止されているので、多孔質層の平均気孔径及び気孔率は特に限定されない。しかし、骨形成を促進する観点から、多孔質層の平均気孔径は1000 μ m以下が好ましく、200～800 μ mがより好ましい。また多孔質層の気孔率は40～98%、特に90～98%が好ましい。

[0029] (2) 組成

緻密層は多孔質層と同じ材質でも異なる材質でも良いが、いずれの場合も生分解性を有する材料により形成されているのが好ましい。

[0030] (a) 緻密層と多孔質層が同じ組成の場合

多孔質層及び緻密層がともに生体適合性が高いリン酸カルシウム系セラミックスにより形成されているのが好ましい。複合多孔体はリン酸カルシウム系セラミックス単独で構成されていてもよいが、柔軟性、弾力性及び成形性の観点から有機高分子化合物を含有するのが好ましい。有機化合物としては生体内で分解吸収されるものが好ましい。このような有機高分子化合物の好ましい例は生分解性ポリマーである。

[0031] リン酸カルシウム系セラミックスとしては、リン酸水素カルシウム、リン酸八カルシウム、リン酸三カルシウム、アパタイト(ヒドロキシアパタイト、炭酸アパタイト、フッ素アパタイト等)、リン酸四カルシウム等が挙げられる。生体適合性の観点から、アパタイトが好ましく、特にヒドロキシアパタイトが好ましい。

[0032] 生分解性ポリマーとしては、コラーゲン、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸のコポリマー、ポリカプロラクトン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテート、デキストロース、デキストラン、キトサン、ヒアルロン酸、フィコール、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、水溶性ポリアクリレート、水溶性ポリメタクリレート等が挙げられる。コラーゲンは柔軟性及び成形性に優れ、かつ生体内で分解吸収されるため、特に好ましい。

[0033] コラーゲンとしては動物等から抽出したものを使用できるが、由来する動物の種、組織部位、年齢等は特に限定されない。一般に哺乳動物(例えばウシ、ブタ、ウマ、ウサギ、ネズミ等)や鳥類(例えばニワトリ等)の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器等から得られるコラーゲンを使用できる。また魚類(例えばタラ、ヒラメ、カレイ、サケ、マス、マグロ、サバ、タイ、イワシ、サメ等)の皮、骨、軟骨、ひれ、うろこ、臓器等から得られるコラーゲン様蛋白を使用してもよい。コラーゲンの抽出方法は特に限定されず、一般的な抽出方法を使用することができる。また動物組織からの抽出ではなく、遺伝子組み替え技術により得られたコラーゲンを使用してもよい。特に好ましいコラーゲンは、免疫原性を有する分子末端のテロペプチドを酵素処理により除去したアテロコラーゲンである。

[0034] 特に緻密層及び多孔質層は、気孔径(及び／又は気孔率)が異なる以外、ともにア

アパタイト/コラーゲン多孔体からなるのがより好ましい。

[0035] (b) 多孔質層と緻密層が異なる組成の場合

多孔質層はリン酸カルシウム系セラミックスからなるのが好ましく、また緻密層は生分解性ポリマーからなるのが好ましい。生分解性ポリマーとしては、上記と同じものを使用できる。

[0036] [2] リン酸カルシウム系セラミックス含有複合多孔体の製造方法

(A) 多孔質層と緻密層が同じ組成の場合

多孔質層及び緻密層がともにリン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体から得られた多孔体からなる複合多孔体について、製造方法を詳細に説明する。

[0037] (1) リン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体の製造

リン酸カルシウム系セラミックスとコラーゲンは単に混合してもよいが、生体適合性及び骨形成性を向上させるために、リン酸カルシウム系セラミックスとコラーゲンが化学的に結合したリン酸カルシウム系セラミックス/コラーゲン複合体として用いるのが好ましい。この複合体の好ましい例は、アパタイトのC軸がコラーゲン繊維に沿って配向した自己組織化した構造(生体骨と類似の構造)を有するアパタイト/コラーゲン複合体である。アパタイトとしては、ヒドロキシアパタイトが特に好ましい。以下アパタイト/コラーゲン複合体を中心にして説明するが、その説明は特に断りがない限り他の複合体又は複合多孔体にも適用可能である。

[0038] (a) アパタイト/コラーゲン複合体の原料の調製

アパタイト/コラーゲン複合体は、例えばコラーゲンを含む溶液中にリン酸又はその塩[以下単に「リン酸(塩)」という]の水溶液及びカルシウム塩水溶液を加えることにより製造することができる。リン酸(塩)としては、リン酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム等が挙げられる。カルシウム塩としては、例えば炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。リン酸(塩)及びカルシウム塩はそれぞれ均一な水溶液又は懸濁液の状態で添加するのが好ましい。

[0039] アパタイト原料(リン酸(塩)及びカルシウム塩)とコラーゲンとの質量比によりアパタイト/コラーゲン複合体の繊維長を制御できるので、アパタイト原料とコラーゲンとの

質量比は、アパタイト／コラーゲン複合体の目標繊維長に応じて適宜決定する。本発明に使用するアパタイト／コラーゲン複合体中のアパタイト／コラーゲンの質量比は9／1～6／4とするのが好ましく、例えば8／2とする。

[0040] (b) 溶液(懸濁液)の調製

まずリン酸(塩)水溶液及びカルシウム塩水溶液又は懸濁液を調製する。リン酸(塩)水溶液及びカルシウム塩水溶液又は懸濁液の濃度は、リン酸(塩)とカルシウム塩とが所望の配合比にあれば特に限定されないが、後述する滴下操作の都合上、リン酸(塩)水溶液の濃度を15～240 mM、例えば120 mM程度とし、カルシウム塩水溶液又は懸濁液の濃度を50～800 mM、例えば400 mM程度とすれば良い。

[0041] コラーゲンは一般的にはリン酸水溶液の状態で、リン酸(塩)水溶液に加えるのが好ましい。コラーゲンのリン酸水溶液としては、コラーゲンの濃度が0.1～1.5質量%、例えば約0.85質量%、リン酸の濃度が10～80 mM、例えば20 mM程度のものを使用する。

[0042] (c) アパタイト／コラーゲン複合体の製造

添加すべきカルシウム塩水溶液又は懸濁液の量とほぼ同量の水を予め反応容器に入れ、40℃程度に加熱しておく。そこに、コラーゲンを含有するリン酸(塩)水溶液と、カルシウム塩水溶液又は懸濁液とを同時に滴下する。滴下条件を制御することにより、得られるアパタイト／コラーゲン複合体の繊維長を制御できる。滴下速度は1～60 ml/分、例えば30 ml/分程度とするのが好ましい。また攪拌速度は1～400 rpm、例えば200 rpm程度とするのが好ましい。

[0043] 反応液中のカルシウムイオン濃度を3.75 mM以下、リン酸イオン濃度を2.25mM以下に維持することにより、反応液のpHは8.9～9.1に保つのが好ましい。カルシウムイオン及び／又はリン酸イオンの濃度が上記範囲を超えると、複合体の自己組織化が妨げられる。以上の滴下条件により、自己組織化したアパタイト／コラーゲン複合体の繊維長は、アパタイト／コラーゲン架橋多孔体の原料として好適な2mm以下となる。

[0044] 滴下終了後、アパタイト／コラーゲン複合体と水とのスラリー状混合物を乾燥する。乾燥はエタノール等の溶媒を用いて風乾してもよいが、好ましくは凍結乾燥する。凍

結乾燥は、 -10°C 以下に凍結した状態で真空引きし、急速に乾燥させることにより行う。

[0045] (2) アパタイト／コラーゲン複合体を含有する分散物の製造

アパタイト／コラーゲン複合体に水、リン酸水溶液等の液体を加えて攪拌し、ペースト状の分散物(スラリー)を調製する。液体の添加量は、アパタイト／コラーゲン複合体の80～99体積%とするのが好ましく、90～97体積%とするのがより好ましい。多孔体の気孔率 $P(\%)$ は分散物中のアパタイト／コラーゲン複合体と液体との体積比に依存し、下記式(3):

$$P=A \times 100 / (A+B) \cdots (3)$$

(ただし、Aは分散物中のアパタイト／コラーゲン複合体の体積を示し、Bは分散物中の液体の体積を示す。)により表される。このため加える液体の量を制御することにより多孔体の気孔率 P を制御することができる。液体を加えた後で分散物を攪拌することにより、繊維状のアパタイト／コラーゲン複合体が切断され、繊維の長さの分布幅が大きくなるため、得られる多孔体の強度が向上する。

[0046] 三次元形状が安定した複合多孔体を得るため、分散物にバインダーを添加するのが好ましい。バインダーとしては、可溶性コラーゲン、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸のコポリマー、ポリカプロラクトン、カルボキシメチルセルロース、セルロースエステル、デキストロース、デキストラン、キトサン、ヒアルロン酸、フィコール、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、水溶性ポリアクリレート、水溶性ポリメタクリレート等が挙げられる。バインダーは上記と同じで良いが、特にコラーゲンが好ましい。バインダーの添加量は、アパタイト／コラーゲン複合体100質量%に対して、1～10質量%とするのが好ましく、3～6質量%とするのがより好ましい。

[0047] コラーゲン等のバインダーの添加後、さらに攪拌する。アパタイト／コラーゲン複合体を製造する場合と同様に、バインダーはリン酸水溶液の状態で加えるのが好ましい。バインダーの濃度等は特に限定されないが、実用的にはバインダーの濃度が約0.85質量%、リン酸の濃度が20 mM程度が好ましい。

[0048] バインダーのリン酸(塩)水溶液の添加により、分散物は酸性となるので、pHが7程

度となるまで水酸化ナトリウム溶液を加える。分散物のpHを6.8〜7.6とするのが好ましく、7.0〜7.4とするのがより好ましい。分散物のpHを6.8〜7.6とすることにより、後述するゲル化処理時にコラーゲンがゼラチンに変性するのを防止することができる。

[0049] 分散物にリン酸バッファー生理食塩水(PBS)の10倍程度の濃縮液を添加し、イオン強度を0.2〜1に調整する。より好ましいイオン強度は、PBSと同程度の約0.8である。分散物のイオン強度を大きくすることにより、バインダーとして加えたコラーゲンの繊維化が促進される。

[0050] 本発明の目的を損なわない範囲内で、分散物にさらに抗生物質(テトラサイクリン等)、抗癌剤(シスプラチン等)、骨髄細胞、細胞増殖因子(BMP、FGF、TGF- β 、IGF、PDGF、VEGF等)、生理活性因子(ホルモン、サイトカイン等)等の添加剤を添加しても良い。

[0051] (3) ゲル化

分散物を成形型に入れた後、35〜45℃の温度に保持することにより分散物をゲル化させる。保持温度は35〜40℃とするのがより好ましい。分散物を十分にゲル化させるため、保持する時間は0.5〜3.5時間とするのが好ましく、1〜3時間とするのがより好ましい。分散物の温度を35〜45℃に保持することにより、バインダーとして加えたコラーゲンが繊維化し、分散物がゲル状となる。分散物がゲル化することにより、アパタイト/コラーゲン複合体が分散物中で沈降するのを防ぐことができるため、均一な多孔体を製造することが可能となる。ゲル化処理を施した分散物はゼリー状となる。

[0052] (4) 凍結乾燥

ゲル化した分散物を凍結乾燥する。凍結乾燥は凍結工程と乾燥工程からなる。凍結工程では、凍結温度は−80℃〜−10℃とするのが好ましく、−80℃〜−20℃とするのがより好ましい。凍結速度により、多孔体中の気孔の径及び形状を制御することができる。例えば凍結速度が大きいと、生成する多孔体の気孔径は小さくなる傾向がある。

[0053] 成形型の熱伝導率により冷却速度が異なるので、所望の平均気孔径に応じて成形型の材質を選択するのが好ましい。一般に平均気孔径が著しく小さい緻密層を形成する場合、アルミニウム、ステンレススチール、特殊鋼等の金属からなる成形型を用

いるのが好ましい。さらに緻密層を形成する部位に応じて、成形型を異なる熱伝導率を有する材質により形成しても良い。

[0054] 乾燥工程では、複合体の場合と同様に、 -10°C 以下に凍結した状態で真空引きし、分散物を急速に乾燥させる。分散物が十分に乾燥する限り、凍結乾燥時間は特に制限されないが、一般的には1〜3日程度とするのが好ましい。凍結乾燥によりアパタイト/コラーゲン多孔体が得られる。

[0055] (5) 架橋

機械的強度を高めるとともに、体内に挿入された人工骨等の形状を所望の期間保持し得るようにするため、アパタイト/コラーゲン複合体又はそれとバインダーとの混合物を架橋するのが好ましい。架橋は多孔質層又は緻密層のどちらか一方にしても良いし、両方にしても良い。

[0056] コラーゲンの架橋は、 γ 線、紫外線、電子線、熱脱水等を用いた物理的架橋、又は架橋剤や縮合剤を用いた化学的架橋等の方法を用いて、行うことができる。化学的架橋の場合、例えば架橋剤の溶液に凍結乾燥により得られた多孔体を浸すと、多孔体中のコラーゲンが架橋する。化学的架橋法はこれに限らず、凍結乾燥した多孔体を架橋剤を含有する蒸気中に置いてもよいし、アパタイト/コラーゲン複合体を製造する際に水溶液又は懸濁液中に架橋剤を添加してもよい。

[0057] 架橋剤としては、例えばグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド等のアルデヒド、ヘキサメチレンジイソシアネート等のイソシアネート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等のカルボジイミド、エチレングリコールジエチルエーテル等のエポキシ化合物、トランスグルタミナーゼ等が挙げられる。これらの架橋剤のうち、架橋度の制御の容易さや、得られるアパタイト/コラーゲン架橋多孔体の生体適合性の観点から、グルタルアルデヒドが特に好ましい。

[0058] 架橋剤としてグルタルアルデヒドを用いる場合、グルタルアルデヒド溶液の濃度は0.005〜0.015質量%とするのが好ましく、0.005〜0.01質量%とするのがより好ましい。アパタイト/コラーゲン架橋多孔体は脱水する必要があるが、グルタルアルデヒドの溶媒としてエタノール等のアルコールを使用すると、脱水をコラーゲンの架橋と同時に行うことができる。脱水と架橋を同時に行うことにより、アパタイト/コラーゲン

複合体が収縮した状態で架橋反応が起こり、生成するアパタイト／コラーゲン架橋多孔体の弾性を向上させることができる。

- [0059] 架橋処理後、未反応のグルタルアルデヒドを除去するため2質量%程度のグリシン水溶液にアパタイト／コラーゲン架橋多孔体を浸漬し、次いで水洗する。さらにエタノールに浸漬することによりアパタイト／コラーゲン架橋多孔体を脱水した後、室温で乾燥させる。

[0060] (6) 加工

このようにして得られたアパタイト／コラーゲン架橋多孔体は、多孔質層の表面に緻密層が一体的に形成された構造を有する。得られた複合多孔体の表面にある緻密層のうち所望の部分を旋盤等で切削することにより、緻密層を有する部分と多孔質層が露出した部分とを形成することができる。最後に、紫外線、γ線、電子線、乾燥加熱等により、複合多孔体を滅菌処理する。

[0061] (7) 緻密層の形成原理

アパタイト／コラーゲン複合体を含有する分散物を成型型中で凍結乾燥することにより、表面部分に気孔径(及び／又は気孔率)が小さい緻密層を一体的に有する複合多孔体が得られる理由は、スラリーのうち金型のキャビティ面に近接する部分の方が内部より急速に冷却されるので、氷の結晶が微細化しており、氷の蒸発により形成される気孔も微細化するためである。従って、凍結の際の冷却速度を調整することにより、気孔径を制御することができる。

- [0062] また金型のキャビティ面のうち、所望の部分をそれ以外の部分より速く冷却することにより、気孔径(及び／又は気孔率)がより小さい緻密層を部分的に得ることができる。例えば、スラリーのうち第一の部分を熱伝導率が高い金属(アルミニウム、ステンレススチール、特殊鋼等)と接しさせるとともに、第二の部分を熱伝導率が小さいプラスチックに接しさせることにより、第一の部分の冷却速度を第二の部分より速くし、もって第一の部分のみに緻密層を形成することができる。

[0063] (B) 多孔質層と緻密層が異なる組成の場合

緻密層の形成方法は、使用する材料等により適宜選択することができる。例えば、多孔質層及び緻密層をそれぞれ製造した後それらを接着剤等により接合したり、予

め形成した多孔質層の表面の一部に緻密層を形成したりする。

- [0064] リン酸カルシウム系セラミックス含有複合多孔体がリン酸カルシウム系セラミックスの多孔質ブロックからなる場合、特開平2-167868号又は特開平8-48583号に記載の方法により製造することができる。特開平2-167868号に記載の多孔質セラミックスの製造方法は、リン酸カルシウム粉体と高分子物質とを含むスラリー又は流動性ゲルを攪拌により発泡させ、気泡を含むスラリー又は流動性ゲルを注型し、加熱によりスラリー又は流動性ゲルを増粘又はゲル化して気泡を固定し、得られた発泡成形体を必要に応じて焼成することからなる。また特開平8-48583号に記載の多孔質セラミックスの製造方法は、リン酸カルシウム粉体と多糖類粒子との混合物を加圧成形し、得られた圧粉体を焼成することからなる。

実施例

- [0065] 本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

[0066] 実施例1

純水340 mlに、コラーゲン0.8質量%及びリン酸100 mMを含む溶液460 gを加え攪拌し、溶液Aを調製した。次に純水380 mlに水酸化カルシウム23 gを加え攪拌分散し、溶液Bを調製した。純水400 mlを入れた容器に、pHコントローラでpHを9に調整しながら溶液A及び溶液Bを同時に滴下し、ヒドロキシアパタイトとコラーゲンの複合体繊維を含む溶液を調製した。この溶液を凍結乾燥機により凍結した後、7日かけて乾燥し、約1〜2mmの平均長を有する繊維状ヒドロキシアパタイト/コラーゲン複合体を得た。

- [0067] 乾燥した繊維状ヒドロキシアパタイト/コラーゲン複合体1gに純水3.6 gを加えて攪拌し、ペースト状の分散物とした。さらにコラーゲン0.8質量%及びリン酸20 mMを含む水溶液4gを加えて攪拌した後、1NのNaOHをpHがほぼ7になるまで加えた。次いで分散物のイオン強度が0.8になるまで10倍濃縮のPBSを加えた。

- [0068] 得られた分散物をステンレススチール製の成型型に移し、37℃に2時間保持してゲル化させることによりゼリー状の成形体を得た。この成形体を−20℃で凍結し、3日かけて乾燥した。エタノール(純度99.5%)を溶剤として0.01質量%のグルタルアルデ

ヒド溶液を調製し、この溶液に得られた成形体を浸して、コラーゲンを架橋させた。得られた架橋多孔体を水洗した後、2質量%グリシン溶液に浸して未反応のグルタルアルデヒドを除去し、再度水洗した。このようにして、表面に緻密層を有するヒドロキシアパタイト／コラーゲン架橋多孔体を得た。

- [0069] 図5(a)に示すように、表面に緻密層3を有するヒドロキシアパタイト／コラーゲン架橋多孔体1'を、緻密層3を残して側面部及び底面部を旋盤で切削し、側面及び底面に多孔質層2が露出した複合多孔体1(図5(b)参照)を得た。緻密層3の厚さは約2 mmであった。多孔質層2及び緻密層3の平均気孔径をSEM写真から求めた。また多孔質層2及び緻密層3の気孔率を、下記式(2):

$$\text{気孔率(\%)} = (\text{見かけの体積} - \text{真の体積}) \times 100 / \text{見かけの体積} \cdots (2)$$

により求めた。式(2)の定義は[1] (1) の欄に記載の通りである。

- [0070] その結果、緻密層3の平均気孔径は60 μm であり、多孔質層2の平均気孔径は600 μm であった。また緻密層3の気孔率は90%であり、多孔質層2の気孔率は95%であった。

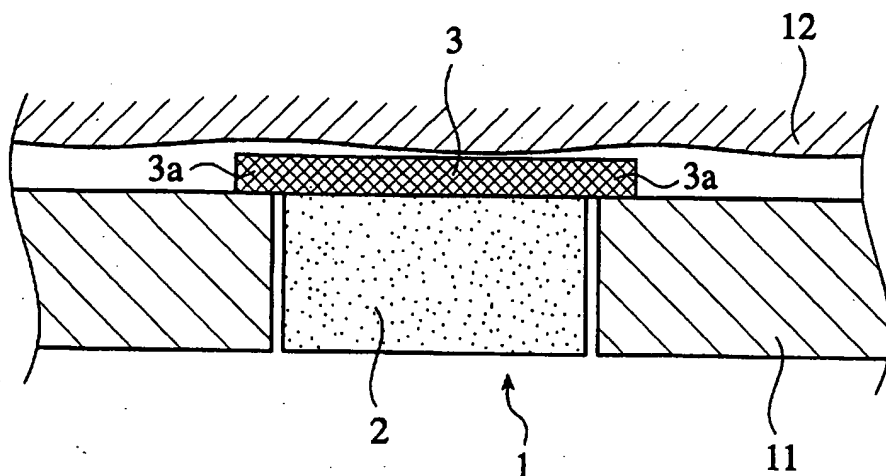
請求の範囲

- [1] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層の表面の一部に、前記多孔質層より平均気孔径が小さい緻密層が形成されていることを特徴とする複合多孔体。
- [2] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層の表面の一部に、前記多孔質層より気孔率が小さい緻密層が形成されていることを特徴とする複合多孔体。
- [3] 請求項2に記載の複合多孔体において、前記緻密層の気孔率が93%以下であることを特徴とする複合多孔体。
- [4] 請求項1〜3のいずれかに記載の複合多孔体において、前記緻密層の平均気孔径が $400\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする複合多孔体。
- [5] 請求項1〜4のいずれかに記載の複合多孔体において、前記多孔質層の上に前記緻密層が形成された二層構造を有することを特徴とする複合多孔体。
- [6] 請求項5に記載の複合多孔体において、前記緻密層が前記多孔質層の表面より延出するフランジ部を有することを特徴とする複合多孔体。
- [7] 請求項1〜6のいずれかに記載の複合多孔体において、前記緻密層がリン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体からなることを特徴とする複合多孔体。
- [8] 請求項1〜7のいずれかに記載の複合多孔体において、前記リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体がアパタイト／コラーゲン複合体から得られた多孔体であることを特徴とする複合多孔体。
- [9] 請求項8に記載の複合多孔体において、前記アパタイトのC軸がコラーゲン繊維に沿うように配向していることを特徴とする複合多孔体。
- [10] 請求項8又は9に記載の複合多孔体において、前記アパタイトがヒドロキシアパタイトであることを特徴とする複合多孔体。
- [11] 請求項1〜10のいずれかに記載の複合多孔体において、前記リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔体が、前記アパタイト／コラーゲン複合体とバインダーとを含有することを特徴とする複合多孔体。
- [12] 請求項11に記載の複合多孔体において、前記バインダーがコラーゲン又はゼラチンであることを特徴とする複合多孔体。
- [13] 請求項1〜12のいずれかに記載の複合多孔体において、前記多孔質層及び／又は

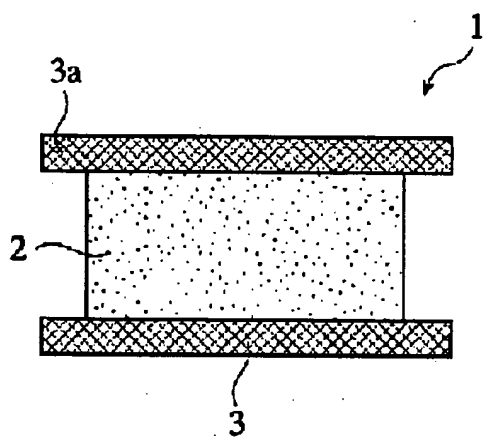
前記緻密層が架橋されていることを特徴とする複合多孔体。

- [14] 請求項1〜13のいずれかに記載の複合多孔体において、前記複合多孔体が生体材料用であることを特徴とする複合多孔体。
- [15] 請求項1〜14のいずれかに記載の複合多孔体において、前記複合多孔体が骨補填材用であることを特徴とする複合多孔体。
- [16] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層と、前記多孔質層の表面の一部で体内に移植した際に軟質組織と接する位置に形成された緻密層とからなり、前記緻密層の平均気孔径が前記多孔質層の平均気孔径より小さい複合多孔体を製造する方法であって、(1) リン酸カルシウム系セラミックス／コラーゲン複合体とコラーゲンを含むスラリーを高熱伝導率の成型型に入れ、(2) 前記成型型内で前記スラリーを急速に凍結し乾燥することにより、多孔質層の表面に緻密層が形成された多孔体を形成し、(3) 前記多孔体中のコラーゲンを架橋し、(4) 体内に移植した際に軟質組織と接する面における緻密層を残して残余の緻密層を切削し、もって前記多孔質層を露出させることを特徴とする方法。
- [17] リン酸カルシウム系セラミックスを含有する多孔質層と、前記多孔質層の表面の一部で体内に移植した際に軟質組織と接する位置に形成された緻密層とからなり、前記緻密層の平均気孔径が前記多孔質層の平均気孔径より小さい複合多孔体を製造する方法であって、(1) リン酸カルシウム系セラミックス／コラーゲン複合体とコラーゲンを含むスラリーを、高熱伝導率部分と低熱伝導率部分からなるキャビティを有する成型型に入れ、(2) 前記成型型内で前記スラリーを急速に凍結し乾燥することにより、前記多孔質層の表面のうち高熱伝導率のキャビティ部分に接する面に緻密層が形成された多孔体を形成し、(3) 前記多孔体中のコラーゲンを架橋する工程を有し、前記キャビティの高熱伝導率部分が、体内に移植した際に軟質組織と接する多孔体の面と一致していることを特徴とする方法。

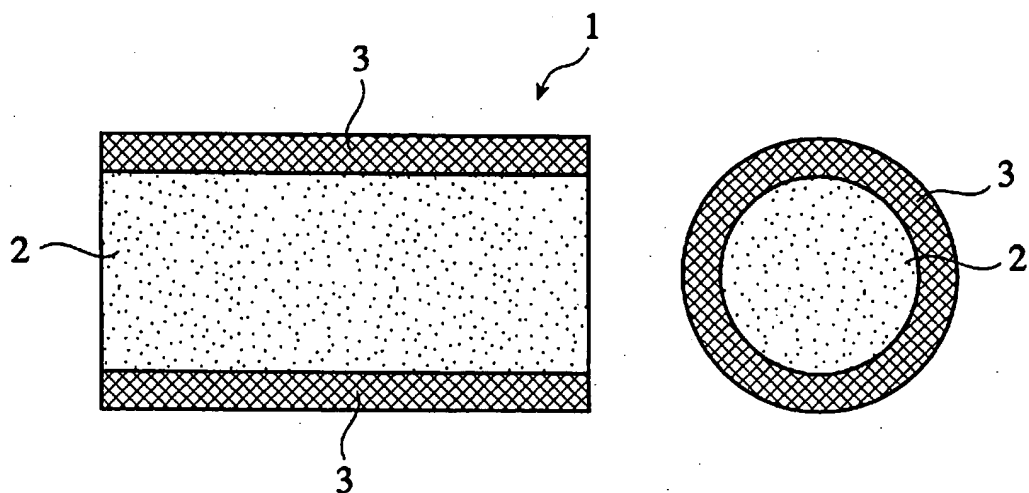
[図1]



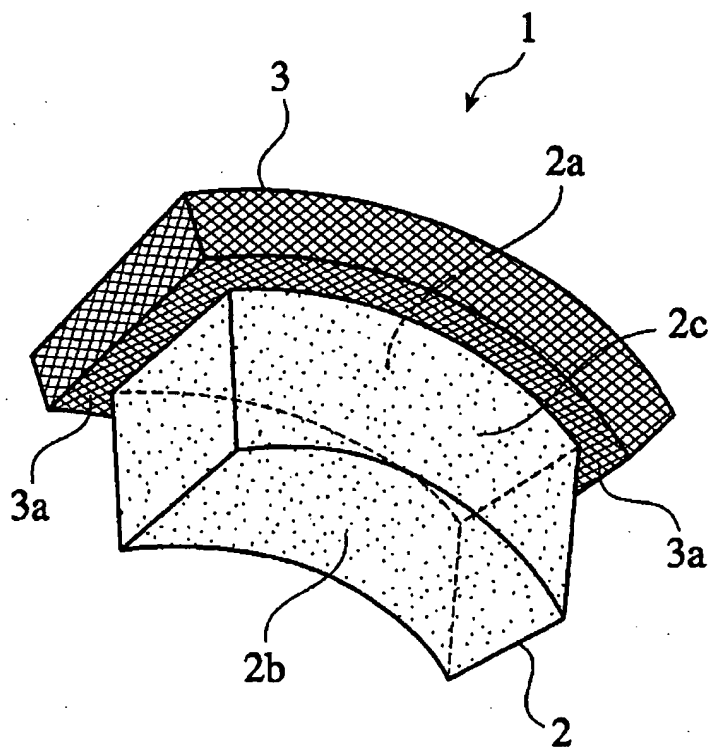
[図2]



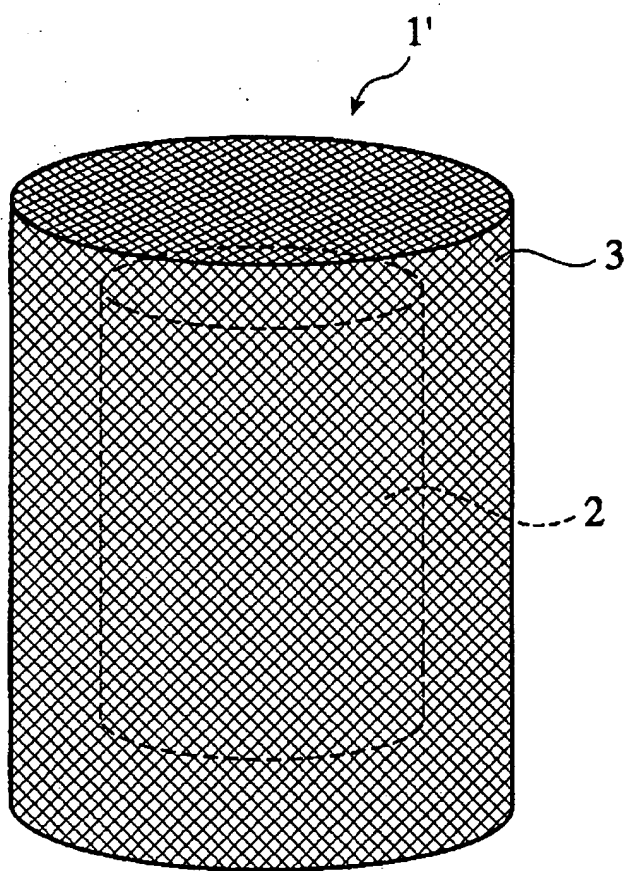
[図3]




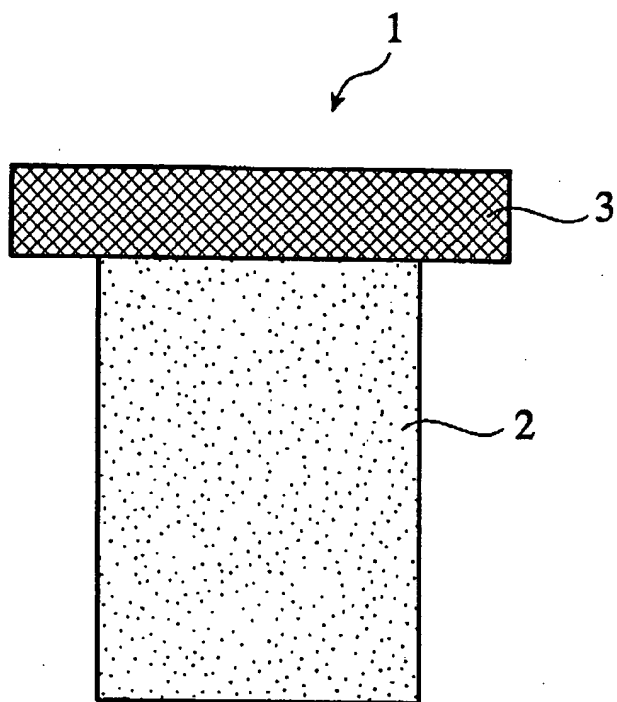
[図4]



[図5(a)]



[ 5(b)]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61L27/12, 27/40, A61K6/033, C01B25/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L27/12, 27/40, A61K6/033, C01B25/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	Ryuji KATO et al., "Toketsu Kansoho ni yoru Apatite no Kohaikosei Takotai no Sakusei", Dai 6 Kai Seitai Kanren Ceramics Toronkai Koen Yokoshu, 2002 Nen, page 22; full text	1-7, 14, 15 8-13, 17 16
X Y A	JP 61-079463 A (TDK Corp.), 23 April, 1986 (23.04.86), Claim 1 & DE 3531144 A1 & US 4629464 A	1-7, 14, 15 8-13 16, 17
X Y A	JP 2002-102328 A (MMT Co., Ltd.), 09 April, 2002 (09.04.02), Claim 1 & EP 1155705 A2 & US 2002/022885 A1	1-7, 14, 15 8-13 16, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June, 2004 (24.06.04)

Date of mailing of the international search report

13 July, 2004 (13.07.04)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	CHANG, M.C. et al., Preparation of a porous hydroxyapatite/collagen nanocomposite using glutaraldehyde as a crosslinkage agent, Journal of Materials Science Letters, 2001, Vol.20, No.13, pages 1199 to 1201	8-13, 17 16

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/007169

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/12, 27/40, A61K6/033, C01B25/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/12, 27/40, A61K6/033, C01B25/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	加藤隆司 他、凍結乾燥法によるアパタイトの高配向性多孔体の作製、第6回生体関連セラミックス討論会講演予稿集、2002年、p. 22 全文	1-7, 14, 15 8-13, 17 16
X Y A	JP 61-079463 A(ティーディーケー株式会社) 1986. 04. 23, 請求項1等参照 & DE 3531144 A1 & US 4629464 A	1-7, 14, 15 8-13 16, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 06. 2004

国際調査報告の発送日

13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関二丁目4番9号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C

3039

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP 2002-102328 A (株式会社エム・エム・ティー) 2002. 04. 09, 請求項 1 等参照 & EP 1155705 A2 & US 2002/022885 A1	1-7, 14, 15 8-13 16, 17
Y A	CHANG, M.C. et al, Preparation of a porous hydroxyapatite/collagen nanocomposite using glutaraldehyde as a crosslinkage agent, Journal of Materials Science Letters, 2001, Vol.20, No.13, p.1199-1201	8-13, 17 16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.